

PCT

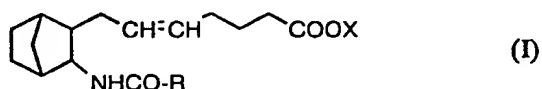
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 209/42, 307/79, 333/38, 333/68, A61K 31/34, 31/38, 31/40	A1	(11) 国際公開番号 WO99/15502 (43) 国際公開日 1999年4月1日(01.04.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03991 (22) 国際出願日 1998年9月7日(07.09.98) (30) 優先権データ 特願平9/254002 1997年9月19日(19.09.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 : および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 本摩恒利(HONMA, Tsunetoshi)[JP/JP] 〒630-0239 奈良県生駒市青山台117-42 Nara, (JP) (74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: COMPOUNDS HAVING [2.2.1]BICYCLO SKELETON (54)発明の名称 [2.2.1] ビシクロ骨格を有する化合物 (57) Abstract Medicinal compositions containing compounds having antagonisms to both of thromboxane A ₂ and prostaglandin D ₂ ; and novel compounds. These compositions are useful as remedies for, e.g., systemic mastocytosis and systemic mast cell activation failure, bronchoconstriction inhibitors, antiasthmatics, remedies for allergic conjunctivitis, antiurticarials, remedies for ischemic reflow disorder and anti-inflammatory agents. Compounds represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same. <div data-bbox="673 1239 1412 1375"><p style="text-align: right;">(I)</p></div>		

(57)要約

トロンボキサンA₂およびプロスタグランジンD₂の両拮抗作用を有する化合物を含有する医薬組成物および新規化合物を提供する。これらは、例えば全身性肥満細胞症及び全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、さらには気管支収縮抑制剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤として有用である。

式 (I) :



で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レント	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TC トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML 共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SE スウェーデン	
EE エストニア	LC セントルシア		

明細書

〔 2 . 2 . 1 〕 ビシクロ骨格を有する化合物

5 技術分野

本発明は、〔 2 . 2 . 1 〕 ビシクロ骨格を有する化合物、およびそれを含有するトロンボキサン A_2 およびプロスタグランジン D_2 拮抗性医薬組成物に関する。

背景技術

- 10 本発明に係る〔 2 . 2 . 1 〕 ビシクロ骨格を有する化合物に類似する化合物は特公平 3 - 5 3 2 9 5 号公報に開示されている。この公報では、化合物の用途としてトロンボキサン A_2 (TXA $_2$) 拮抗剤が記載されている。TXA $_2$ は、その作用として血小板凝集作用、血栓形成作用などがあるため、TXA $_2$ に拮抗するTXA $_2$ 拮抗剤は抗血栓剤あるいは心筋梗塞や喘息などの治療剤として有用であると考えられている。
- 15

- また、本発明に係る〔 2 . 2 . 1 〕 ビシクロ骨格を有する化合物に類似する上記とは別の化合物はWO 9 7 / 0 0 8 5 3 公報に開示されている。この公報では、化合物の用途としてプロスタグランジン D_2 (PGD $_2$) 拮抗剤が記載されている。PGD $_2$ は肥満細胞から遊離されるプロスタノイドの中で最も主要なものであり、
- 20 免疫学的あるいは非免疫学的刺激により活性化されたシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase) により、アラキドン酸 (arachidonic acid) からPGG $_2$ 、PGH $_2$ を経て産生される。PGD $_2$ は種々の強力な生理的、病的作用を引き起こす。例えば、強い気管支平滑筋の収縮を引き起こすことで気管支喘息の病態を形づくり、さらには全身性アレルギー状態においては末梢血管を拡張させることで
- 25 アナフィラキシーショックの原因となる。よって、PGD $_2$ 拮抗剤は、PGD $_2$ の生産過多に起因する種々の症状、詳しくは肥満細胞機能不全が関与する疾患、例

例えば全身性肥満細胞症及び全身性肥満細胞活性化障害の治療剤として、さらには気管支収縮抑制剤、抗喘息剤、アレルギー性鼻炎治療剤、アレルギー性結膜炎治療剤、蕁麻疹治療剤、アトピー性皮膚炎治療剤、食飼アレルギー治療剤、虚血再灌流傷害治療薬、脳血管傷害治療剤、抗炎症剤として有用である。

- 5 上記のように、 TXA_2 拮抗剤と PGD_2 拮抗剤とはその作用点、機序が異なると共に適応も異なり、全く異なる性質を有している。

- 他方、 TXA_2 拮抗作用と PGD_2 拮抗作用の両者を併せ持つ化合物があれば、 TXA_2 あるいは PGD_2 に起因するあらゆる疾患に対して有効な治療薬となり得る。例えば、気管支喘息においては TXA_2 は強力な気管支収縮および気道過敏性亢進作用を示し、また最近の知見であるが PGD_2 は好酸球の浸潤作用を示すことが判明している。これらのことから、 TXA_2 および PGD_2 は喘息の発症および病態進展の原因物質であると考えられており、両者に対して拮抗作用を有する化合物は従来の各々の受容体拮抗物質と比較して、より強力な抗喘息治療剤として有用となる可能性が考えられる。また、アレルギー性鼻炎において、 TXA_2 や PGD_2 は血管透過性亢進作用による鼻粘膜の浮腫を引き起こし、さらに PGD_2 は容積血管の拡張作用により鼻閉を誘導することができると考えられ、両拮抗作用を有する医薬品の開発が期待される。
- 10
15

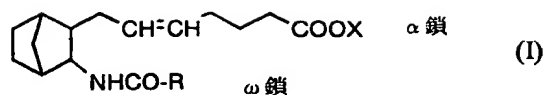
このように、両拮抗作用を併せ持つ化合物の適用範囲は非常に広いものとなり、従来では認められていない新たに優れた治療効果が期待される。

20

発明の開示

- 本発明者らは、 PGD_2 受容体に特異的な PGD_2 受容体拮抗剤（遮断薬）を開発するために鋭意研究した結果、新たな化合物を見出し、それが PGD_2 受容体拮抗剤としてのみならず、 TXA_2 受容体拮抗作用をも有しており、かつ安全性の高い化合物であることを見い出し、本発明を完成するに至った。
- 25

即ち、本発明は式（I）：



〔式中、Rは置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環であり（ただし、Rは置換されていてもよいジベンゾフリル基でない）、

Xは水素またはアルキルであり、そして

- 5 二重結合はE配置またはZ配置を表わす〕

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物、およびそれを含有するTXA₂およびPGD₂拮抗性医薬組成物、好ましくは喘息または鼻閉治療用医薬組成物に関する。

- 10 発明を実施するための最良の形態

上記式中、Rの定義：「置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環」とは、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子を環内に1個以上含む5～7員の環、またはそれらが1個以上の炭素環もしくは他のヘテロ環と縮合している環、であって、置換可能な任意の位置に結合手を有する、置換基が結合していてもよい環
15 を意味する。ただし、Rには置換されていてもよいジベンゾフリル基は含まれない。

「炭素環もしくは他のヘテロ環」とは、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子を環内に1個以上含んでもよい5～7員の環、またはそれらが2以上縮合している環を意味する。

- 20 「単環または縮合ヘテロ環」には、例えば、ピロリジニル（例えば、2-ピロリジニル）、ピロリル（例えば、2-ピロリル、3-ピロリル）、ピペリジル（例えば、3-ピペリジル、4-ピペリジル）、ピリジル（例えば、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラゾリル（例えば、3-ピラゾリル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、3-イミダゾリル）、ピペラジニル（例えば、2-ピペラジニル）、
25 ラジニル）、ピリミジニル（例えば、4-ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、

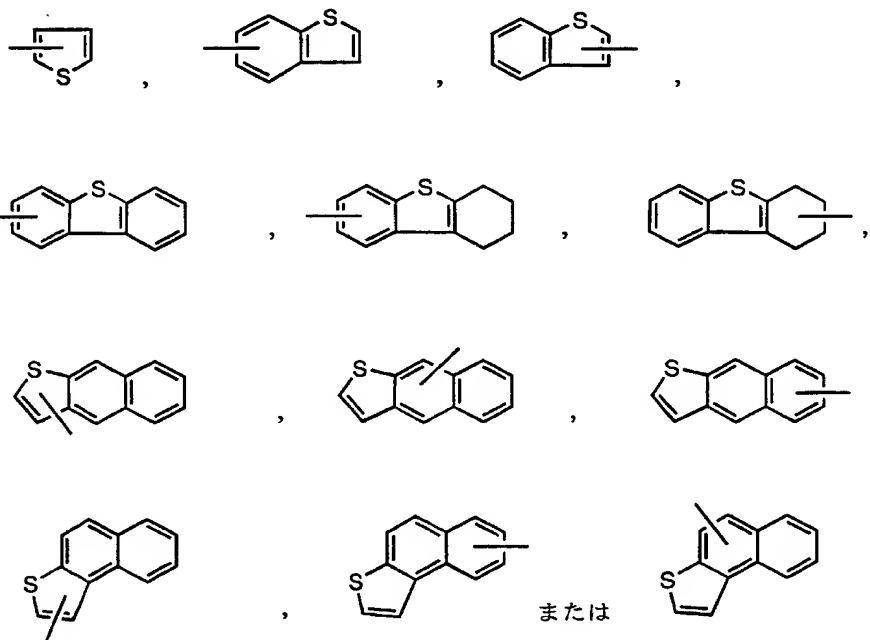
2-ピラジニル)、インドリル(例えば、2-インドリル、3-インドリル)、カルバゾリル(例えば、3-カルバゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、インダゾリル(例えば、3-インダゾリル)、キノリル(例えば、8-キノリル)、イソキノリル(例えば、3-イソキノリル)、テ
5 トラヒドロフリル(例えば、3-テトラヒドロフリル)、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル)、テトラヒドロチエニル(例えば、2-テトラヒドロチエニル、3-テトラヒドロチエニル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ベンゾチエニル(例えば、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオ
10 フェン-3-イル)、ジベンゾチエニル(例えば、2-ジベンゾチエニル、3-ジベンゾチエニル)、テトラヒドロジベンゾチエニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾチエニル)、ナフトチエニル(例えば、ナフト[2,3-b]チエニル、ナフト[1,2-b]チエニル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例えば、4-イソオキサゾリル)、チアゾリル(例
15 えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル)等が挙げられる。

「単環または縮合ヘテロ環」として好ましいのは、芳香族性を示す単環または縮合ヘテロ環であり、ピロリル(例えば、2-ピロリル、3-ピロリル)、ピリジル(例えば、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピラゾリル(例えば、3-ピラ
20 ゾリル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、3-イミダゾリル)、ピリミジニル(例えば、4-ピリミジニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、インドリル(例えば、2-インドリル、3-インドリル)、カルバゾリル(例えば、3-カルバゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、インダゾリル(例えば、3-インダゾリル)、キノリル(例えば、
25 8-キノリル)、イソキノリル(例えば、3-イソキノリル)、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾフリル、3-ベ

ンゾフリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ベンゾチエニル(例えば、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)、ジベンゾチエニル(例えば、2-ジベンゾチエニル、3-ジベンゾチエニル)、テトラヒドロジベンゾチエニル(例えば、1,2,3,4-テトラヒドロジベンゾチエニル)、ナフトチエニル(例えば、ナフト[2,3-b]チエニル、ナフト[1,2-b]チエニル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例えば、4-イソオキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル)等が挙げられる。

- 10 一つの態様として、本発明は式(I)中、Rがヘテロ原子として硫黄原子のみを含有する置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環である化合物を包含する。

「ヘテロ原子として硫黄原子のみを含有する置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環」には、置換されていてもよい以下に示される基が包含される：



「置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環」における置換基としては、アルキル、アルケニル、アシル、アルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、または置換もしくは非置換のアミノから選ばれる基が挙げられる。環上におけるそれらの置換基は置換可能な任意の1～3個の位置にて置換することができる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組みあわせて用いられる「アルキル」なる用語は、直鎖状もしくは分枝状のC1～C8のアルキルまたはC3～C8の環状アルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組みあわせて用いられる「アルケニル」なる用語は、1個またはそれ以上の二重結合を有する、直鎖状もしくは分枝鎖状のC2～C8のアルケニルまたはC3～C8の環状アルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、i-プロペニル、2-シクロブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組みあわせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキルカルボニルまたはアルケニルカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、アクリロイル、メタアクリロイル等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組みあわせて用いられる「アルコキシ」なる用語は、アルキルオキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ等が挙げられる。

「アルキルチオ」の例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられる。

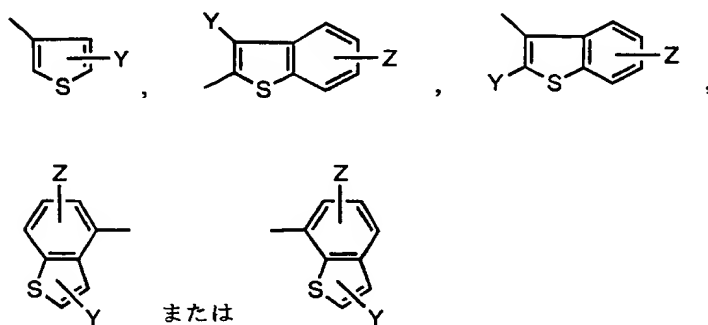
「アシルオキシ」の例としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、アクリロイルオキシ、メタアクリロイルオキシ等が挙げられる。

5 「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。

「置換もしくは非置換のアミノ」とは、置換されていてもよいアミノを意味し、置換基としては、「アルキル」、「アルケニル」、「アシル」、「アルコキシカルボニル」、または「アルキルスルホニル」が挙げられる。「アルコキシカルボニル」の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。「アルキルスルホニル」の例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、*i*-プロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル等が挙げられる。

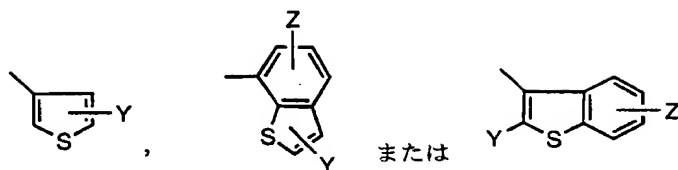
15 「置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環」として好ましいのは、非置換、またはヒドロキシもしくはハロゲンで置換されてた単環もしくは縮合ヘテロ環であって、芳香属性を示し、ヘテロ原子として硫黄原子のみを含有する単環または縮合ヘテロ環である。

上記式 (I) 中、好ましい基：Rは、式：



20 [式中、YおよびZはそれぞれ独立して水素、ヒドロキシまたはハロゲンである]
で示される基である。

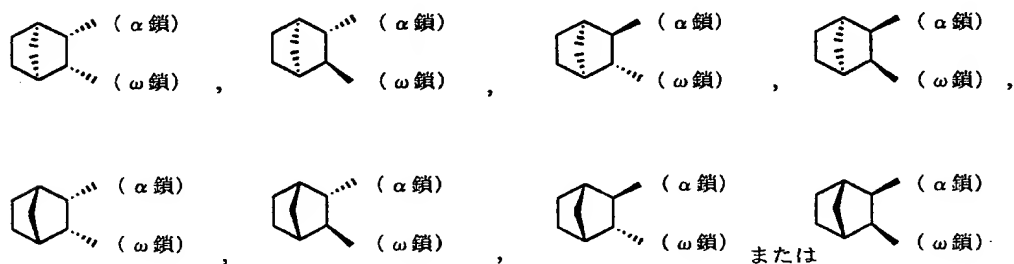
さらに好ましい基：Rは、式：



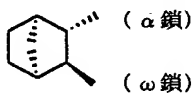
[式中、YおよびZは上記と同義である]

で示される基である。

- 5 本発明化合物は〔2. 2. 1〕ビシクロ骨格に関して以下の立体異性体が存在し得るが、本発明はこれら個々の立体異性体を包含し、またそれらの任意の混合物をも包含する。即ち、本発明ではビシクロ環に結合する結合手はR配置またはS配置のいずれでもよく、その全ての立体異性体（ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマーなど）、ラセミ体またはそれらの個々の化合物の任意の混合物を
- 10 包含する：



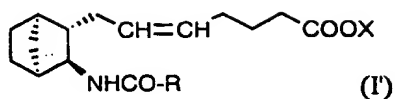
これらの化合物の中で、式：



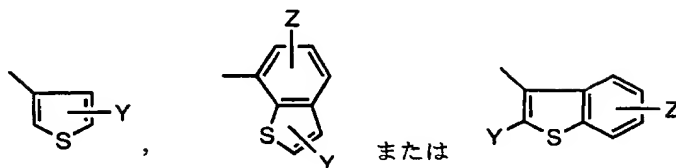
で示される骨格を有する化合物が好ましい。

- 15 さらに、本発明化合物には α 鎖に関してZ配置およびE配置が存在し得るが、本発明はいずれかの配置を有する化合物、あるいはその両者の混合物を包含する。

上記のことから、好ましい本発明化合物は、式（I'）：



[式中、Rは、式：



(式中、YおよびZはそれぞれ独立して水素、ヒドロキシまたはハロゲンである)

5 で示される基であり、

二重結合はE配置またはZ配置を表わす]

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物である。

本発明化合物のより好ましいものとしては、例えば下記のことを挙げるができる。

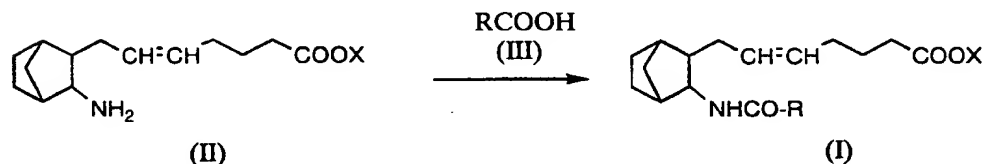
- 10 (A-1) (5Z)-7-{(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸、
- (A-2) (5Z)-7-{(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸、
- (A-3) (5Z)-7-{(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸、
- 15 (A-4) (5Z)-7-{(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸、
- (A-5) (5Z)-7-{(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸、
- 20 (A-6) (5Z)-7-{(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸、
- (A-7) (5Z)-7-{(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(7-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン

−3−カルボニルアミノ)−ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト−2−イル}−5−ヘプテン酸。

式 (I) の化合物の塩としては、アルカリ金属塩 (例えば、リチウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウム塩等)、有機塩基 (例えば、トロメタミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、
 5 2−アミノブタン、1−ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、n−ブチルメチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N−イソプロピルシクロヘキシルアミン、フルフリルアミン、ベンジルアミン、メチルベンジルアミン、ジベンジルアミン、N, N−ジメチルベンジルアミン、2−クロロベンジルアミン、4−メトキシベンジルアミン、1−ナフチレンメチルアミン、ジ
 10 フェニルベンジルアミン、トリフェニルアミン、1−ナフチルアミン、1−アミノアントラセン、2−アミノアントラセン、デヒドロアピエチルアミン、N−メチルモリホリンもしくはピリジン) との塩、またはアミノ酸塩 (例えば、リジン塩もしくはアルギニン塩等) を挙げることができる。

水和物とは、式 (I) で示される化合物またはその塩の水和物を意味し、例えば、1 水和物、2 水和物を挙げることができる。

本発明化合物の一般的調製法を以下に示す。



[式中、Rは置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環 (ただし、Rは置換されていてもよいジベンゾフリル基でない)、Xは水素またはアルキル、そして
 20 二重結合はE配置またはZ配置を表わす]

式 (I) で示される化合物はこの反応式に示されるように、一般式 (II) で示されるアミノ化合物に式 (III) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

本反応における原料化合物 (II) 中、Xがメチルである化合物、即ち7−(3−

アミノービスクロ [2.2.1] ヘプトー 2-イル) -5-ヘプテン酸メチルは、特公平 5-79060 号公報に記載された公知化合物である。その他の原料化合物は当業者であれば、本公報に記載の教示に従って製造することができる。

式 (III) で示されるカルボン酸とはチオフエン-3-カルボン酸、ベンゾ

- 5 [b] チオフエン-7-カルボン酸、ベンゾ [b] チオフエン-3-カルボン酸、5-フルオロベンゾ [b] チオフエン-3-カルボン酸、5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフエン-3-カルボン酸、6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフエン-3-カルボン酸などである。

- これらのカルボン酸は、J. Org. Chem., 3 108-119 (1938)、J. Med. Chem.,
10 Vol. 15, No. 4, 370-373 (1972)、J. Heterocyclic Chem., 25, 1271-1272 (1988)、
HETEROCYCLES, Vol. 20, No. 10, 2035-2037 (1983)、J. Med. Chem. 38, 3951-
3956 (1995) または J. Chem. Soc., 2624-2630 (1957) などに記載の方法に準じて合成
できる。

- 式 (III) で示されるカルボン酸の反応性誘導体とは、対応する酸ハロゲン化物
15 (例えば、塩化物、臭化物、沃化物)、酸無水物 (例えば、ぎ酸もしくは酢酸との
混合酸無水物)、活性エステル (例えば、スクシンイミドエステル) などを意味し、
通常アミノ基のアシル化に使用するアシル化剤を包含する。例えば、酸ハ
ロゲン化物とするときは、ハロゲン化チオニル (例えば、塩化チオニル)、ハロゲ
ン化リン (例えば、三塩化リン、五塩化リン)、ハロゲン化オギザリル (例えば、塩
20 化オギザリル) 等と公知の方法 (例えば、新実験化学講座 14 巻 1787 頁 (1978) ;
Synthesis 852-854 (1986) ; 新実験化学講座 22 巻 115 頁 (1992)) に従って反応
させればよい。

- 反応は通常のアミノ基のアシル化反応の条件に従って行えばよく、例えば、酸
ハロゲン化物による縮合反応の場合、溶媒としてエーテル系溶媒 (例えば、ジエ
25 チルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、ベンゼン系溶媒 (例えば、
ベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (例えば、ジクロ

ロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム)、その他、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用し、要すれば塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基)の存在下、冷却下ないし室温あるいは加熱下、好ましくは-20℃ないし氷冷下あるいは室温ないし反応系の加熱還流温度で、数分ないし数10時間、好ましくは0.5時間ないし24時間、より好ましくは1時間ないし12時間実施すればよい。また、カルボン酸を反応性誘導体とはせずに、遊離のまま使用する場合には、アミンとカルボン酸の縮合反応に使用する縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-メチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール)の存在下に反応させる。

式(III)のRに例えばヒドロキシ基、アミノ基が置換している場合は、常法に従ってアセチル基等で保護して反応させればよい。

15 他の反応性誘導体あるいは遊離の酸とアミン(II)との反応においても、各反応性誘導体あるいは遊離酸の性質に応じて、公知の方法に従い、反応条件を定めればよい。反応生成物は通常の精製法、例えば、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶法などにより、精製することができる。

「置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環」上に置換基を導入する場合は、カルボン酸またはその反応性誘導体(III)とアミン(II)との反応前または反応後に、官能基変換を行えばよい。例えば、芳香族性を示す単環または縮合ヘテロ環である場合は、混酸等を用いてニトロ化を行い、ニトロ基で置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。さらに、塩酸中、すず等を用いて還元することによって、アミノ基で置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。さらに、ジアゾ化を行い、アルカリ加水分解を行うことにより、ヒドロキシ基で置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。また、ジアゾ体に

- アルコールを反応させることにより、アルコキシ基で置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。また、サンドマイヤー反応、すなわち、ジアゾ体に第一銅塩 (CuCl_2 、 CuBr_2 等) を反応させることにより、ハロゲンに置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。また、ハロゲンに置換された芳香族ヘテロ環化合物は、芳香族ヘテロ環化合物に直接塩素等を反応することによっても得ることができる。これらの方法を使い分けることにより、ハロゲンを所望の位置に導入することができる。アルキル、アルケニル、アシルは、無水塩化アルミニウム等とアルキル化剤、アルケニル化剤、アシル化剤を用いて、フリーデルクラフツ反応により、直接芳香族ヘテロ環に導入することができる。
- 5 芳香族ヘテロ環化合物は、芳香族ヘテロ環化合物に直接塩素等を反応することによっても得ることができる。これらの方法を使い分けることにより、ハロゲンを所望の位置に導入することができる。アルキル、アルケニル、アシルは、無水塩化アルミニウム等とアルキル化剤、アルケニル化剤、アシル化剤を用いて、フリーデルクラフツ反応により、直接芳香族ヘテロ環に導入することができる。
- 10 本発明目的化合物 (I) において、所望により、対応するエステル誘導体とすることもできる。例えば、エステル誘導体はカルボン酸を公知の方法に従いエステル化することにより製造することができる。

- 本発明の化合物 (I) を治療に用いるには、通常経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明の化合物 (I) を含有する医薬組成物は、経口及び
- 15 非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口製剤とすることもできる。

- これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造
- 20 することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤 (例、トウモロコシでん粉)、充填剤 (例、ラクトース、微結晶性セルロース)、崩壊剤 (例、でん粉グリコール酸ナトリウム) 又は滑沢剤 (例、ステアリン酸マグネシウム) などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤 (例、メチルセルロース)、乳化剤 (例、レシチン)、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶
- 25

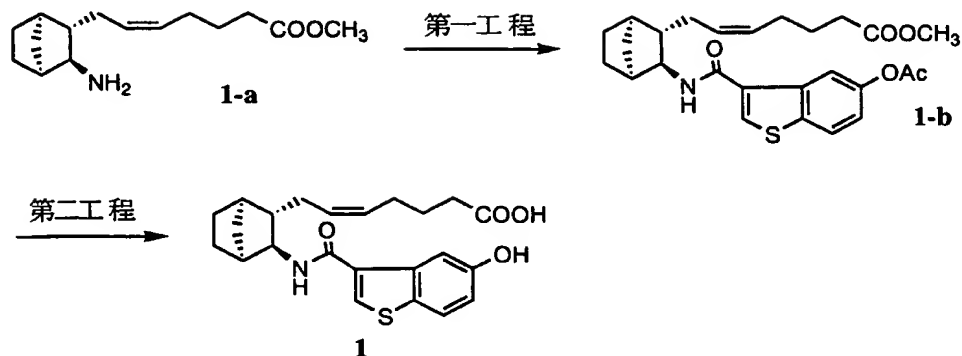
液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合は液剤又は懸濁化剤として用いる。特に鼻閉症治療のための点鼻薬として用いる場合、通常の製剤化の方法に従って、液剤、懸濁化剤として用いるか、あるいは粉末化剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース、カーボポール）等を加え、粉末剤として鼻孔に加える。あるいは、低沸点の溶媒とともに特殊な容器に充填し、噴射剤として用いることができる。

化合物（I）の投与量は、投与形態、患者の症状、年齢、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重 1 kg あたり、1 日 0.01～100 mg、好ましくは 0.01～10 mg、より好ましくは 0.01～1 mg、非経口投与の場合、体重 1 kg あたり、1 日 0.001～100 mg、好ましくは 0.001～1 mg、より好ましくは 0.001～0.1 mg を投与する。これを 1～4 回に分割して投与すればよい。

以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

(5Z)-7-[(1R,2S,3S,4S)-3-(5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ピシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸（I）の製造



(第1工程)

特公平 5-79060 号明細書に記載のアミン化合物 (1-a) (251mg, 1.0mmol) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.5ml, 3.6mmol) と 5-アセトキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルクロリド (255mg, 1.0mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、トルエン抽出した。有機層を希塩酸、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル 9 : 1) で精製し、化合物 (1-b) 420mg を得た。収率 89.4%。

これを酢酸エチル; n-ヘキサン (1 : 3) から再結晶し針状結晶 304mg を得た。収率 64.7%。mp 87-88℃

$[\alpha]_D^{26} +51.8^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

元素分析 (C₂₆H₃₁NO₅S として)

計算値 (%) : C, 66.50; H, 6.65; N, 2.98; S, 6.83

15 実測値 (%) : C, 66.46; H, 6.67; N, 3.01; S, 6.95

(第2工程)

前記で得た化合物 (1-b) (332mg, 0.71mmol) をメタノール (3ml) に溶解し、4N-水酸化ナトリウム (0.61ml, 2.5mmol) を加え、42℃ で 2 時間攪拌した。反応液を 1N-塩酸 (2.5ml) で中和、水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。残留物を酢酸エ

チル；n-ヘキサン（1：3）から再結晶し、針状結晶として標題化合物（1）250mgを得た。収率 85.6%。mp 140-141.5℃。

$[\alpha]_D^{25} +57.3^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

元素分析 (C₂₃H₂₇NO₄S としして)

5 計算値 (%) : C, 66.80; H, 6.58; N, 3.39; S, 7.75

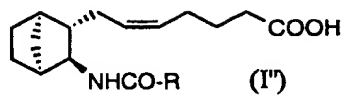
実測値 (%) : C, 66.57; H, 6.56; N, 3.28; S, 7.59

¹H NMR σ (CDCl₃), 300MHz ; 1.09(1H, m), 1.20-1.34(2H, m), 1.45-1.54(2H, m), 1.57-1.70(4H, m), 1.96-2.32(7H, m), 2.61(1H, s), 3.90(1H, m), 5.26-5.46(2H, m), 6.25(1H, d, J=7.2Hz), 7.01(1H, dd, J=2.4 and 8.7Hz), 7.65(1H, d, J=8.7Hz), 7.79(1H, s), 8.04(1H, d, J=2.4Hz).

10 IR(Nujol); 3305, 3107, 3066, 2925, 2853, 2710, 2635, 1713, 1626, 1601, 1550 cm⁻¹

実施例 2-17

出発原料としての酸クロリド化合物に別化合物を使用する以外は、実施例 1 と同様にして以下の化合物を製造した。



化合物番号	R	化合物番号	R
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	
9		17	

化合物 2

$^1\text{H NMR } \sigma (\text{CDCl}_3), 300\text{MHz}; \quad 1.08(1\text{H}, \text{m}), 1.20-1.30(2\text{H}, \text{m}), 1.45-1.50(2\text{H}, \text{m}),$

1. 58-1.80 (4H, m), 2. 03-2.23 (5H, m), 2. 36 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2. 55 (1H, s),
3. 85 (1H, m), 5. 31-5.45 (2H, m), 6. 13 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7. 33 (1H, dd, $J=3.0$ and
5.1Hz), 7. 39 (1H, dd, $J=1.2$ and 5.1Hz), 7. 88 (1H, dd, $J=1.2$ and 3.0Hz)
IR(CHCl₃) ; 3447, 3114, 3022, 3016, 2955, 2877, 2665, 1708, 1650, 1536,

5 1498 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25} +75.3^\circ$ (c=1.02%, CH₃OH)

化合物 3

¹H NMR σ (CDCl₃), 300MHz ; 1. 15 (1H, m), 1. 26-1. 34 (2H, m), 1. 45-1. 56 (2H,
m), 1. 61-1. 77 (4H, m), 2. 05-2. 27 (5H, m), 2. 37 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2. 64 (1H, m
10), 3. 99 (1H, m), 5. 31-5. 47 (2H, m), 6. 45 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7. 38 (1H, d, $J=5.$
4Hz), 7. 42 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7. 59 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7. 63 (1H, m), 7. 96 (1H,
dd, $J=0.9$ and 7.8Hz).

IR(CHCl₃) ; 3453, 3117, 3063, 3031, 3017, 3012, 2955, 2876, 2669, 1708,
1650, 1585, 1567, 1519, 1495 cm⁻¹

15 $[\alpha]_D^{25} +62.8^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

化合物 4

¹H NMR σ (CDCl₃), 300MHz ; 1. 11 (1H, m), 1. 22-1. 34 (2H, m), 1. 48-1. 53 (2H,
m), 1. 60-1. 78 (4H, m), 2. 04-2. 27 (5H, m), 2. 36 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2. 62 (1H, m
20), 3. 94 (1H, m), 5. 33-5. 48 (2H, m), 6. 16 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7. 39 (1H, m), 7. 4
6 (1H, m), 7. 86 (1H, m), 7. 88 (1H, s), 8. 31 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(CHCl₃) ; 3439, 3066, 3025, 3013, 2955, 2876, 2670, 1707, 1652, 1516,
1493 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25} +62.7^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

化合物 5

25 ¹H NMR σ (CDCl₃), 300MHz ; 1. 08 (1H, m), 1. 20-1. 34 (2H, m), 1. 45-1. 54 (2H,
m), 1. 56-1. 78 (4H, m), 2. 03-2. 24 (5H, m), 2. 36 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2. 61 (1H, s

), 3.92 (1H, m), 5.31-5.50 (2H, m), 6.17 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, dt, $J=2.7$ and 8.7Hz), 7.77 (1H, dd, $J=4.8$ and 8.7Hz), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, dd, $J=2.7$ and 10.2Hz).

IR(CHCl_3); 3517, 3439, 3094, 3023, 3015, 2955, 2876, 2669, 1708, 1654,

5 1603, 1566, 1515 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{24} + 60.6^\circ$ ($c=1.00\%$, CH_3OH)

化合物 6

^1H NMR σ (CDCl_3), 300MHz; 1.08 (1H, m), 1.20-1.34 (2H, m), 1.46-1.53 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.37 (7H, m), 2.61 (1H, s), 3.91 (1H, m), 5.33-5.46 (2H, m), 6.16 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=2.4$ and 8.7Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

10 46 (2H, m), 6.16 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=2.4$ and 8.7Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

IR(CHCl_3); 3598, 3510, 3437, 3101, 3029, 3017, 3006, 2955, 2876, 1709, 1646, 1603, 1559, 1518 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{24} + 61.2^\circ$ ($c=1.01\%$, CH_3OH)

15 化合物 7

^1H NMR δ (CDCl_3), 300MHz; 1.18 (1H, m), 1.30-1.33 (2H, m), 1.48-1.80 (6H, m), 1.53 (9H, s), 2.03-2.40 (7H, m), 2.07 (1H, m), 3.91 (1H, m), 5.31-5.51 (2H, m), 6.23 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=1.8$ and 7.8Hz), 7.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.25 (1H, m)

20 IR(CHCl_3): 3437, 3102, 3023, 3015, 2956, 2876, 1711, 1651, 1607, 1568, 1509 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{23} + 39.5^\circ$ ($c=1.00\%$, CH_3OH)

化合物 8

^1H NMR δ (CDCl_3), 300MHz; 1.12 (1H, m), 1.22-1.33 (2H, m), 1.42-1.54 (2H, m),

25 1.61-1.76 (4H, m), 2.01-2.33 (5H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.57 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.91 (1H, m), 5.31-5.47 (2H, m), 6.19 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.51 (

1H, dd, J=2.4 and 9.0Hz), 7.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.88(1H, s), 8.20(1H, d, J=2.4Hz)

IR(CHCl₃): 3509, 3438, 3366, 3223, 3100, 3031, 3017, 3023, 3017, 3012, 2955, 2876, 1709, 1645, 1606, 1518, 1475, 1329 cm⁻¹

5 $[\alpha]_D^{25} + 42.3^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

化合物 9

¹H NMR δ (CDCl₃), 300MHz: 1.15(1H, m), 1.22-1.34(2H, m), 1.33(3H, t, J=7.2Hz), 1.49-1.55(2H, m), 1.61-1.82(4H, m), 2.05-2.14(5H, m), 2.39(2H, t, J=7.2Hz), 2.59(1H, m), 3.91(1H, m), 4.25(2H, q, J=7.2Hz), 5.33-5.48(2H, 10 m), 6.21(1H, d, J=7.2Hz), 7.62(1H, dd, J=1.8 and 8.7Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, s), 8.22(1H, m)

IR(CHCl₃): 3436, 3101, 3030, 3023, 3014, 2956, 2876, 1728, 1650, 1608, 1570, 1515, 1440 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25} + 41.8^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

15 化合物 10

¹H NMR δ (CD₃OD), 300MHz: 1.30-1.71(9H, m), 2.02-2.22(7H, m), 2.55(1H, m), 3.82(1H, m), 5.41-5.44(2H, m), 6.88(1H, dd, J=2.4 and 8.7Hz), 7.60(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=2.4Hz), 8.02(1H, s)

IR(Nujol): 3307, 1624, 1532 cm⁻¹

20 $[\alpha]_D^{23} + 32.6^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

化合物 11

¹H NMR δ (CDCl₃), 300MHz: 1.11(1H, m), 1.22-1.31(2H, m), 1.45-1.54(2H, m), 1.60-1.79(4H, m), 2.03-2.26(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.57(1H, m), 3.88(1H, m), 4.00(3H, s), 5.31-5.45(2H, m), 6.22(1H, d, J=7.2Hz), 6.84(1H, d, J=7.5Hz), 7.34(1H, dd, J=7.5 and 8.1Hz), 7.44(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(1H, s)

IR(CHCl₃): 3444, 3422, 3065, 3024, 3018, 3015, 2956, 2877, 2841, 2669,
1708, 1650, 1570, 1542, 1503, 1471 cm⁻¹

[α]_D²¹+91.6° (c=1.00%, CH₃OH)

化合物 1 2

5 ¹H NMR δ (CDCl₃ / CD₃OD), 300MHz; 1.16(1H, m), 1.28-1.31(2H, m), 1.46-1.5
3(2H, m), 1.60-1.74(4H, m), 2.04-2.22(5H, m), 2.32(2H, t, J=7.4Hz), 2.5
7(1H, m), 3.87(1H, m), 5.32-5.46(2H, m), 6.48(1H, d, J=7.2Hz), 6.84(1H,
d, J=7.5Hz), 7.23(1H, dd, J=7.5 and 8.1Hz), 7.37(1H, d, J=8.1 Hz), 7.7
9(1H, s)

10 [α]_D²²+44.2° (c=1.00%, CH₃OH)

化合物 1 3

¹H NMR δ (CDCl₃), 300MHz; 1.14(1H, m), 1.26-1.34(2H, m), 1.46-1.53(2H, m)
, 1.60-1.79(4H, m), 2.03-2.25(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.41(3H, s),
2.57(1H, m), 3.88(1H, m), 5.31-5.46(2H, m), 6.25(1H, d, J=7.2Hz), 7.23
15 (1H, d, J=7.5Hz), 7.40(1H, dd, J=7.5 and 7.8Hz), 7.69(1H, d, J=7.8Hz),
7.78(1H, s)

IR(CHCl₃): 3443, 3422, 3030, 3010, 2955, 2877, 1756, 1708, 1650, 1564,
1540, 1504 cm⁻¹

[α]_D²²+85.6° (c=1.00%, CH₃OH)

20 化合物 1 4

¹H NMR δ (CDCl₃), 300MHz; 1.11(1H, m), 1.23-1.32(2H, m), 1.42-1.59(2H, m)
, 1.60-1.82(3H, m), 2.04-2.31(6H, m), 2.37(2H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m),
3.93(1H, m), 4.01(3H, s), 5.30-5.45(2H, m), 6.74(1H, m), 7.13(1H, s),
7.70(1H, d, J= 2.1Hz), 8.26(1H, d, J=7.2Hz), 8.35(1H, d, J=0.6Hz)

25 IR(CHCl₃): 3397, 3026, 3015, 2955, 2877, 2654, 1709, 1642, 1623, 1538,
1475, 1459 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{23} + 66.7^\circ$ (c=1.00%, CH₃OH)

化合物 1 5

¹H NMR δ (CDCl₃), 300MHz; 1.12(1H, m), 1.26-1.29(2H, m), 1.46-1.50(2H, m),
1.57-1.78(4H, m), 2.05-2.25(5H, m), 2.38(2H, t, J=7.4Hz), 2.53(1H, m),
5 3.82(3H, s), 3.88(1H, m), 5.32-5.45(2H, m), 6.35(1H, d, J=7.5Hz), 6.80
(1H, d, J=2.1Hz), 6.91(1H, dd, J=2.1 and 9.0Hz), 7.01(1H, d, J=2.1Hz),
7.35(1H, d, J=9.0Hz), 10.25(1H, s)

IR(CHCl₃): 3446, 3242, 3022, 3012, 2955, 2877, 2834, 2654, 1707, 1626,
1586, 1541, 1507, 1480 cm⁻¹

10 $[\alpha]_D^{23} + 109.1^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

化合物 1 6

¹H NMR δ (CDCl₃ / CD₃OD), 300MHz; 1.17(1H, m), 1.29-1.32(2H, m), 1.45-1.7
4(6H, m), 2.04-2.22(5H, m), 2.32(2H, t, J=7.4Hz), 2.57(1H, m), 3.88(1H,
m), 5.32-5.49(2H, m), 6.38(1H, d, J=6.6Hz), 6.82(1H, dd, J=2.4 and 8.7
15 Hz), 7.26(1H, d, J=8.7Hz), 7.34(1H, d, J=2.4Hz), 7.73(1H, s), 10.27(1H,
s)

IR(KBr): 3287, 3306, 2951, 2873, 2634, 1708, 1599, 1539, 1501, 1469, 14
32 cm⁻¹

$[\alpha]_D^{26.5} + 52.3^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

20 化合物 1 7

¹H NMR δ (CDCl₃), 300MHz; 1.14(1H, m), 1.267-1.31(2H, m), 1.46-1.78(6H, m),
2.01-2.28(5H, m), 2.33(2H, t, J=7.2Hz), 2.58(1H, m), 3.84(3H, s), 3.91(1H,
m), 5.27-5.47(2H, m), 6.21(1H, d, J=7.5Hz), 6.87(1H, dd, J=2.4 and 9.3Hz),
7.28(1H, d, J=2.1 and 9.0Hz), 7.41(1H, d, J=2.4Hz), 7.72(1H, d, J=2.4Hz),
25 9.54(1H, s)

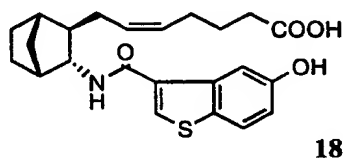
IR(CHCl₃): 3466, 3193, 3033, 3014, 2954, 2876, 2835, 2664, 1709, 1627.

1585, 1537, 1503, 1439 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{26} + 44.3^\circ$ ($c=1.01\%$, CH_3OH)

実施例 18

(5Z)-7-[(1S, 2R, 3R, 4R)-3-(5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸 (18) の製造



アミン化合物として別化合物を使用する以外は、実施例 1 に記載の方法に従って化合物 18 を製造した。

10 化合物 18

^1H NMR σ (CDCl_3), 300MHz; 1.09(1H, m), 1.20-1.34(2H, m), 1.45-1.54(2H, m), 1.57-1.70(4H, m), 1.96-2.32(7H, m), 2.61(1H, s), 3.90(1H, m), 5.26-5.46(2H, m), 6.19(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J=2.4$ and 8.7Hz), 7.67(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.79(1H, s), 8.04(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

15 IR(Nujol); 3306, 3105, 3060, 2925, 2853, 2710, 2635, 1713, 1627, 1601, 1550 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{25} - 57.3^\circ$ ($c=1.01\%$, CH_3OH) mp 141-142.5 $^\circ\text{C}$

上記実施例で得た化合物につき、以下の試験例に示す方法によってインビボおよびインビトロ活性を試験した。

20 試験例 1

PGD₂ 受容体の結合実験

(1) ヒト血小板膜画分の調製

健常人(成人男性及び女性)の静脈より 3.8% クエン酸ナトリウムの入ったプラスチック製シリンジにて採血した血液をプラスチック製試験管に入れ、軽く転

倒混和した後、室温で、1800 rpm、10分間遠心分離し、上清の多血小板血漿 [PRP (Platelet rich plasma)] を採取した。この PRP をさらに室温、2300 rpm、22分間の遠心分離に付し、血小板を得た。得られた血小板は homogenizer (Ultra-Turrax) を用いてホモジナイズした後、4℃、20000 rpm、10分間遠心分離を3
5 回行い、血小板膜画分を得た。膜画分は蛋白定量後、2 mg/ml とし、結合実験に供するまで -80℃ で冷凍保存した。

(2) PGD₂ 受容体の結合実験

結合反応液 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂) 0.2 ml に、ヒト血小板膜画分 (0.1 mg) 及び 5 nM [³H] PGD₂ (115 Ci/mmol)
10 を加え、4℃ で90分間反応させた。反応後ガラス繊維濾紙を用いて濾過し、冷生理食塩水で数回洗浄し、濾紙に残った放射活性を測定した。全結合量から非特異的結合量 (10 μM PGD₂ 存在下で、同様にして求めた放射活性量) を差し引くことで、特異的結合量を算出した。各化合物の結合阻害活性は、化合物非存在下での結合量を100%とし、各化合物存在下での結合量 (%) を求めて置換
15 曲線を作成することにより、50%抑制濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。結果を以下に示す。

化合物番号		結合阻害活性 IC ₅₀ (μM)
20	1	0.0096
	2	0.0310
	3	0.0870
	4	0.0082
	5	0.0570
	6	0.1800
25	18	0.0055

試験例 2 ヒト血小板を使った PGD_2 受容体の拮抗活性

あらかじめ 1/9 量のクエン酸-デキストロース液を添加したシリンジで健康人から末梢血を採取し、180 g で 10 分間遠心した後、上清 (PRP: platelet rich plasma) を採取する。得られた PRP を洗浄バッファーで 3 回遠心洗浄した
 5 後、血小板数をマイクロセルカウンターでカウントする。最終濃度 5×10^8 個/ml となるように調製した血小板浮遊液を 37℃ に加温後、3-イソブチル-1-メチルキサンチン (0.5 mM) で 5 分間前処置し、種々の濃度に希釈した化合物を添加し、その 10 分後に 0.1 μM の PGD_2 を添加して反応を惹起した。2
 10 分後に塩酸を加えて反応を停止し、超音波ホモジナイザーにて血小板を破壊し、遠心後その上清中の cAMP を放射アッセイにて定量する。薬物の PGD_2 受容体拮抗活性は PGD_2 添加によって増加する cAMP 量に対する抑制率を各濃度で求め、50% の抑制を示す薬物濃度を算出して評価した。結果を以下に示す。

	化合物番号	ヒト血小板 cAMP 上昇阻害 IC_{50} (μM)
15	1	0.0039
	2	0.3600
	3	0.0220
	4	0.0410
	5	0.0340
20	6	0.0082
	18	>1.0000

試験例 3 鼻閉モデルによる実験

PGD_2 をアレルギー性鼻炎の鼻閉症状の発現の原因物質の一つであるとする
 25 考えが最近注目され、鼻閉症状の軽減を目的とする薬物として PGD_2 の生合成阻害剤あるいは受容体拮抗剤の開発が考えられている。そこで、本発明化合物に

ついて、モルモットを用いる鼻腔抵抗の測定及び抗鼻閉作用の評価を行った。

- 1 % 卵白アルブミン (OVA) 溶液を超音波ネブライザーでエアロゾル化し、これをハートレイ (Harley) 系雄性モルモットに 1 週間隔で 2 回、各 10 分間吸入させて感作し、その 7 日後に抗原を暴露して反応を惹起した。ペントバルビタール (30 mg/kg, i. p.) 麻酔下にモルモットの気管を切開して鼻腔側と肺側にそれぞれカニューレを装着し、肺側には毎分 60 回、1 回 4 ml の空気を送気する人工呼吸器を接続した。ガラミン (2 mg/kg, i. v.) でモルモットの自発呼吸を停止させた後、鼻腔側のカニューレより人工呼吸器を用いて毎分 70 回、1 回 4 ml の空気を送り、この送気に必要な空気圧を側枝に装着したトランスデューサーを介して測定し、鼻腔抵抗の指標とした。抗原暴露は 3 % OVA 溶液のエアロゾルを鼻腔内に 3 分間暴露させることにより行った。被検薬物 (30 mg/kg) は抗原暴露の 60 分前に経口投与した。成績は抗原暴露直後 (0 分) から 30 分後までの鼻腔抵抗を連続的に測定し、その 30 分間の AUC (縦軸に鼻腔抵抗 (cm H₂O)、横軸に時間 (0 ~ 30 分間)) を指標に、ピークルに対する抑制率として表示した。結果を以下に示す。

化合物番号

抑制率 (%)

1

74

20 試験例 4

TXA₂ 受容体の結合実験

(1) ヒト血小板膜画分の調製

試験例 1 (1) に記載の手法に従って、ヒト血小板膜画分を調製した。

(2) TXA₂ 受容体の結合試験

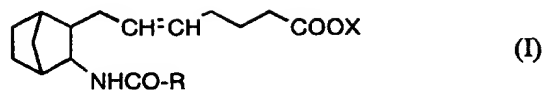
- 25 結合反応液 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 10 mM MgCl₂) 0.2 ml に、ヒト血小板膜画分 (0.05 mg) 及び 2 nM [³H] (+) - (5Z) - 7

- [3-エンドー [(フェニルスルホニル) アミノ] ビシクロ [2. 2. 1] ヘ
 プト-2-エキソ-イル] ヘプテン酸ナトリウム塩 (特公平5-79060、以
 下 (+)-S-145 ナトリウム塩という) 26.4 Ci/mmol を加え、室温で9
 0 分間反応させた。反応後ガラス繊維濾紙を用いて濾過し、冷生理食塩水で数回
 5 洗浄し、濾紙に残った放射活性を測定した。全結合量から非特異的結合量 (10
 μ M (+)-S-145 ナトリウム塩存在下で、同様にして求めた放射活性量)
 を差し引くことで、特異的結合量を算出した。各化合物の結合阻害活性は、化合
 物非存在下での結合量を100%とし、各化合物存在下での結合量 (%) を求め
 て置換曲線を作成することにより、50%抑制濃度 (IC_{50} 値) を算出した。結
 10 果を以下に示す。

化合物番号		<u>TXA₂受容体の結合阻害活性 IC_{50} (μM)</u>
	1	0.15
	4	3.8
15	18	1.8

請求の範囲

1. 式 (I) :



- 5 [式中、Rは置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環であり（ただし、Rは置換されていてもよいジベンゾフリル基でない）、

Xは水素またはアルキルであり、そして

二重結合はE配置またはZ配置を表わす]

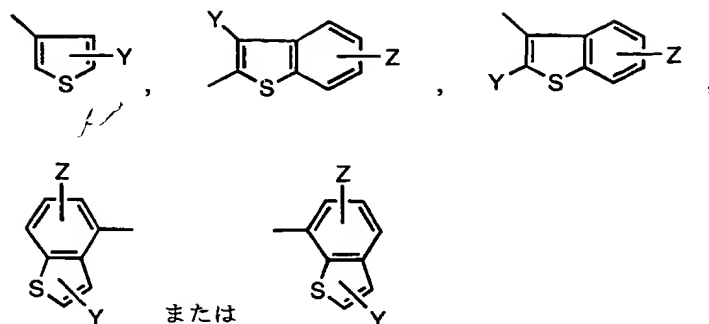
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

- 10 2. Rがアルキル、アルケニル、アシル、アルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、または置換もしくは非置換のアミノで置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環である、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

3. Rがヘテロ原子として硫黄原子のみを含有する置換されていてもよい単環または縮合ヘテロ環である、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

4. Rがアルキル、アルケニル、アシル、アルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、または置換もしくは非置換のアミノで置換されていてもよく、ヘテロ原子として硫黄原子のみを含有する単環または縮合ヘテロ環である、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

5. Rが、式：



[式中、YおよびZはそれぞれ独立して水素、ヒドロキシまたはハロゲンである]
 で示される基である、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

5 6. 化合物が、

(A-1) (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸、

(A-2) (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸、

10 (A-3) (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸、

(A-4) (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸、

(A-5) (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸、

(A-6) (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸、

または、

(A-7) (5Z)-7-[(1R, 2S, 3S, 4S)-3-(7-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニルアミノ)-ビスクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸

20 である請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水

和物。

7. 請求項 1 から 6 までのいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

8. TXA_2 および PGD_2 拮抗性である請求項 7 記載の医薬組成物。

5 9. 喘息治療用である請求項 7 記載の医薬組成物。

10. 鼻閉治療用である請求項 7 記載の医薬組成物。

11. 喘息または鼻閉治療用薬剤を製造するための請求項 1 から 6 までのいずれかに記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D209/42, 307/79, 333/38, 333/68, A61K31/34, 38, 40 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07D209/42, 307/79, 333/38, 333/68, A61K31/34, 38, 40 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ARIMURA A. et al., "Antiasthmatic Activity of a Novel Thromboxane A2 Antagonist, S-1452, in Guinea Pigs", Int. Arch. Allergy Immunol., (1992), 98(3), p.239-46	1-11
P, A	TSURI T. et al., "Bicyclo[2.2.1]heptane and 6,6-Dimethylbicyclo[3.3.1]heptane Derivatives: Orally Active, Potent, and Selective Prostaglandin D2 Receptor Antagonist", J. Med. Chem., (1997), 40(22), p.3504-7	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 November, 1998 (16. 11. 98)		Date of mailing of the international search report 24 November, 1998 (24. 11. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/03991

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁸ C07D209/42, 307/79, 333/38, 333/68, A61K31/34, 38, 40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁸ C07D209/42, 307/79, 333/38, 333/68, A61K31/34, 38, 40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ARIMURA A. et al., "Antiasthmatic Activity of a Novel Thromboxane A2 Antagonist, S-1452, in Guinea Pigs", Int. Arch. Allergy Immunol., (1992), 98(3), p. 239-46	1-11
P, A	TSURI T. et al., "Bicyclo[2.2.1]heptane and 6,6-Dimethylbicyclo[3.3.1]heptane Derivatives: Orally Active, Potent, and Selective Prostaglandin D2 Receptor Antagonist", J. Med. Chem., (1997), 40(22), p. 3504-7	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 11. 98

国際調査報告の発送日

24.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)